

alpha -AMINO SULFONYL HYDROXAMIC ACIDS AS MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS

Publication number: JP2001503400T

Publication date: 2001-03-13

Inventor:

Applicant:

Classification:

- international: A61K31/405; A61K31/18; A61P1/02; A61P1/04; A61P19/00; A61P27/02; A61P35/00; A61P43/00; C07C311/06; C07C311/19; C07C311/29; C07D209/20; A61K31/403; A61K31/18; A61P1/00; A61P19/00; A61P27/00; A61P35/00; A61P43/00; C07C311/00; C07D209/00; (IPC1-7): C07C311/06; A61K31/18; A61P1/02; A61P19/00; A61P27/02; A61P35/00; C07C311/19; C07D209/20

- European: C07C311/19; C07C311/29; C07D209/20

Application number: JP19980519424T 19971020

Priority number(s): US19960029585P 19961022; WO1997US18235 19971020

Also published as:



WO9817645 (A1)

EP0934267 (A1)

EP0934267 (A0)

EP0934267 (B1)

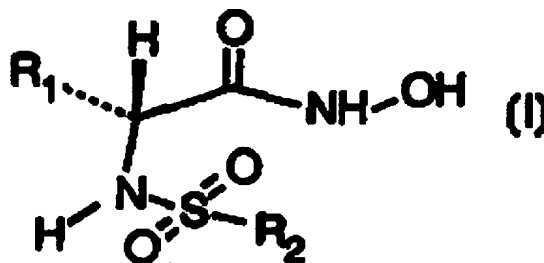
ES2171905T (T3)

Report a data error here

Abstract not available for JP2001503400T

Abstract of corresponding document: **WO9817645**

A compound of formula (I) or pharmaceutical acceptable salts thereof, wherein R₁ is isopropyl, 2-methylbut-2-yl, phenyl, benzyl, or 1H-indol-3-ylmethyl; R₂ is n-octyl, phenyl, or phenyl substituted with methoxy, fluoro, or bromo, are matrix metalloproteinase inhibitors.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A) ・

(11) 特許出願公表番号

特表2001-503400

(P2001-503400A)

(43) 公表日 平成13年3月13日 (2001.3.13)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード* (参考)

C 0 7 C 311/06

C 0 7 C 311/06

A 6 1 K 31/18

A 6 1 K 31/18

31/405

31/405

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/02

1/04

1/04

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平10-519424

(86) (22) 出願日

平成9年10月20日 (1997.10.20)

(85) 翻訳文提出日

平成11年4月14日 (1999.4.14)

(86) 国際出願番号

P C T / U S 9 7 / 1 8 2 3 5

(87) 国際公開番号

W O 9 8 / 1 7 6 4 5

(87) 国際公開日

平成10年4月30日 (1998.4.30)

(31) 優先権主張番号

6 0 / 0 2 9 , 5 8 5

(32) 優先日

平成8年10月22日 (1996.10.22)

(33) 優先権主張国

米国 (U S)

(71) 出願人 ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー

アメリカ合衆国49001ミシガン州カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート301番

(72) 発明者 ウォーベホスキー、マーサ・エイ

アメリカ合衆国49024ミシガン州ボーティジ、カリー・レイン7600番

(72) 発明者 ミッチェル、マーク・エイ

アメリカ合衆国49008ミシガン州カラマズー、ドーバー・ロード1628番

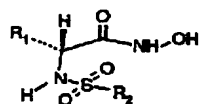
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤としてのα-アミノスルホニルヒドロキサム酸類

(57) 【要約】

式 I :

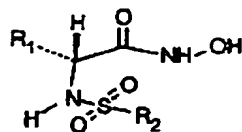


I

〔式中、R₁は、イソプロピル、2-メチルブト-2イル、フェニル、ベンジルまたは1H-インドール-3イルメチル；R₂は、n-オクチル、フェニルまたはメトキシ、フルオロまたはブロモで置換されたフェニルである〕で示される化合物またはその医薬上許容される塩は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤である。

【特許請求の範囲】

1. 式 I :



I

[式中、 R_1 は、

- a) イソプロピル、
- b) 2-メチルブト-2-イル、
- c) フェニル、
- d) ベンジル、または
- e) 1 H-インドール-3イルメチル；および

R_2 は、

- a) n-オクチル、
- b) フェニル、または
- c) メトキシ、フルオロまたはブロモで置換されたフェニルである]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

- 2. R_1 がイソプロピル、2-メチルブト-2イル、1 H-インドール-3イルメチル、フェニルおよびベンジルよりなる群から選択される請求項 1 記載の化合物。
- 3. R_2 がn-オクチル、フェニル、p-メトキシフェニル、p-フルオロフェニルおよびp-ブロモフェニルよりなる群から選択される請求項 1 記載の化合物。
- 4. a. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)プロパンアミド、

- b. N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
- c. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-フルオロベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
- d. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-フェニ

- ル-プロパンアミド、
- e. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-プロモベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
 - f. N-ヒドロキシ-2(R)-[(n-オクチルスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
 - g. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-2-フェニルアセトアミド、
 - h. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミド、
 - i. N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミド、または
 - j. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチルペンタンアミドである請求項1記載の化合物。
5. 請求項1記載の化合物の有効量をそれを必要とする患者に投与することを特徴とする過剰なマトリックス・メタロプロテイナーゼを阻害する方法。
6. マトリックス・メタロプロテイナーゼがストロメライシン、コラゲナーゼおよびゼラチナーゼよりなる請求項5記載の方法。
7. 請求項1記載の化合物の有効量をそれを必要とする患者に投与することを特徴とする結合組織退化を含む疾患に病むまたは感受性のあるヒトの治療方法。

8. 結合組織退化に関連する疾患が変形性関節症、慢性関節リウマチ、腐敗性関節炎、骨粗鬆症のごとき骨減少症、腫瘍転移（侵襲性および増殖性）、歯根膜炎、歯肉炎、角膜潰瘍形成、表皮性潰瘍形成または胃潰瘍形成である請求項7記載の方法。

9. 請求項1記載の化合物の有効量を医薬組成物中にて経口的、非経口的または局所的に投与する請求項5記載の方法。

10. 請求項1記載の化合物の有効量を医薬組成物中にて経口的、非経口的または局所的に投与する請求項7記載の方法。

11. 該化合物が約0.1ないし約100mg/kg体重/日の量で投与される請

求項5または7記載の方法。

12. 過剰なマトリックス・メタロプロテイナーゼを阻害するのに有効な請求項

1記載の化合物の有効量および医薬上許容される担体よりなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤としての

α -アミノスルホニルヒドロキサム酸類

発明の分野

本発明は、治療上有効な α -アミノスルホニルヒドロキサム酸類、それらを含む有する医薬組成物およびかかる化合物を用いる方法に関する。詳細には、本発明の化合物は、組織退化にかかわるマトリックス・メタロプロテイナーゼの阻害剤である。

発明の背景

結合組織統合性の喪失は、変形性関節症、慢性関節リウマチ、腐敗性関節炎、骨粗鬆症のごとき骨減少症、腫瘍転移（侵襲性および増殖性）、歯根膜炎、歯肉炎、角膜潰瘍形成、皮膚潰瘍形成、胃潰瘍形成および結合組織退化に関連する他の疾患を含む多くの疾病過程において生じる。先進世界では、これらの疾患が高率で発生すると言えども、惹起する組織損傷を防ぐ治療法はない。コントロールできない結合マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)活性が損傷の原因であり、それゆえにこれらの酵素阻害が治療的介入のための標的となってきたことをかなりの系統の科学的証拠が示している。(Matrisian, L.M., Bases, Vol. 14, pp 445-463 (1992); Emonard, H.ら, Cellular and Molecular Biology, Vol. 36, pp 131-153 (1990); Docherty, A. J. P.ら, Annals of the Rheumatic, Vol. 49, pp 469-479 (1990) 参照)。

ヒドロキサム酸誘導体は、既知の治療上有効なMMP阻害剤のクラスであり、種々のヒドロキサム酸誘導体を開示する多数の文献が当該分野においてある。本発明は、アミノ窒素の水素が非飽和であって、 α -炭素位に側鎖がある α -アミノスルホニルヒドロキサム酸類を提供する。本発明の化合物は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ族からの種々の酵素、優位にはゼラチナーゼを阻害することにおいて、予

期しない優れた活性を有し、ゆえに骨粗鬆症、腫瘍転移（侵襲および増殖）、歯根膜炎、歯肉炎、角膜潰瘍形成、皮膚潰瘍形成、胃潰瘍形成、炎症、および結合組織退化に関連する他の疾患のごときマトリックス・メタロ・エンドプロテイナーゼ疾患の治療に有用である。

情報の開示

以下の特許公開は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤としてスルホンアミドヒドロキサム酸類を開示する。

欧州特許公開 0,606,046 A1 は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤として有用なアリールスルホンアミド置換ヒドロキサム酸類を開示する。

国際公開 WO 95/35275 および WO 95/35276 は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤として有用なヒドロキサム酸およびカルボン酸誘導体を開示する。

国際公開 WO 96/40101 A1 は、癌および腫瘍性脈管形成の治療においてアリールスルホンアミド置換ヒドロキサム酸類の新しい使用を開示する。

国際公開 WO 96/27583 A1 は、メタロプロテイナーゼ阻害剤として有用な酪酸のアリールスルホンアミド N-ヒドロキサム酸誘導体を開示する。

国際公開 WO 96/33172 A1 は、マトリックス・メタロプロテイナーゼおよび TNF 阻害剤としてアリールスルホンヒドロキサム酸誘導体を開示する。

国際公開 WO 97/20824 は、メタロプロテイナーゼ阻害剤としてベンゼンスルホンヒドロキサム酸類を開示する。

国際公開 WO 97/18194 A1 は、メタロプロテイナーゼ阻害剤として環状および複素環状 N-置換 α -イミノヒドロキサム酸およびカルボン酸類を開示する。

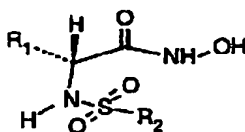
欧州特許公開 757984 A1 は、リウマチ疾患の治療に有用なゼラチナーゼ阻害剤としてヒドロキサム酸誘導体を開示する。

欧州特許公開 757037 A2 は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤として有用なアリールスルホンアミドアミノ酸誘導体を開示する。

MacPherson, L. J.ら、J. Med. Chem. Vol. 40, p p 2525-2523, (1997)は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ阻害剤としての先導的なヒドロキサム酸類の構造活性相関を開示する。

発明の概要

本発明は、式 I :



I

[式中、 R_1 は、イソプロピル、2-メチルブト-2-イル、フェニル、ベンジルまたは1 H-インドール-3-イル-メチル；および R_2 は、n-オクチル、フェニルまたはメトキシ、フルオロまたはブロモで置換されたフェニルである]
で示される化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

本発明の当該化合物は、マトリックス・メタロプロテイナーゼ族からの種々の酵素、優位にはゼラチナーゼを阻害し、ゆえに結合組織退化に関連する疾患の予防剤および治療剤として有用である。

発明の詳細な記載

本発明の目的に関して、「医薬上許容される塩」なる用語は、本発明の化合物を投与するための有用な塩類をいい、これらは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、メシラート、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、フマル酸塩等を含む。これらの塩は水素化型であってもよい。本発明のいくつかの化合物は、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩のごとき金属塩を形成することもでき、これらは、「医薬上許容される塩」なる語に等しい。

本発明の化合物は、伝統的手法に従ってそれらの塩に転化できる。

R_1 置換基は、イソプロピル、2-メチルブト-2-イル、フェニル、ベンジルまたは1 H-インドール-3-イルメチルである。

R₂置換基は、n-オクチル、フェニル、p-メトキシフェニル、p-フルオロフェニルまたはブロモフェニルである。

本発明の式 I の化合物は、アミノ酸の α 位置にてキラル中心を含み、2 種のエナンチオマーまたは両者のラセミ混合物が存在する。本発明は、カーン-インゴールド-プレログ命名システム下、R-配置を有する化合物に関する。

本発明の化合物は、以下を含む：

- a. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)プロパンアミド、
- b. N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
- c. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-フルオロベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
- d. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-フェニル-プロパンアミド、
- e. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-ブロモベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
- f. N-ヒドロキシ-2(R)-[(n-オクチルスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミド、
- g. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-2-フェニルアセトアミド、
- h. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミド、
- i. N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミド、または
- j. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3, 3-

ジメチルペンタンアミド。

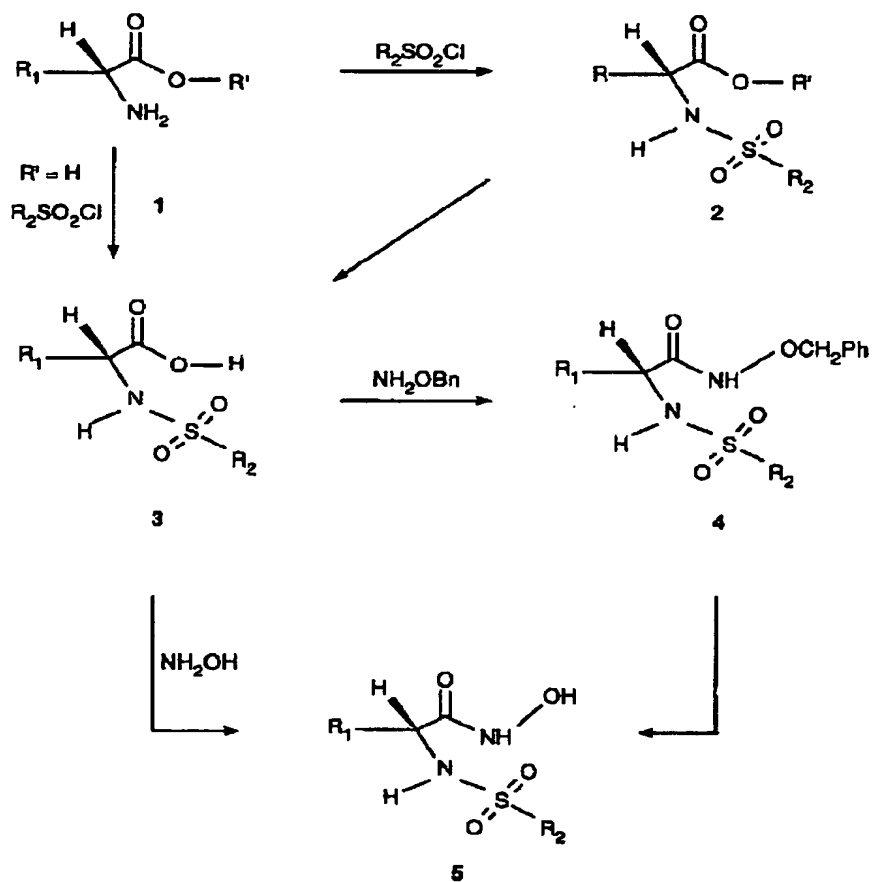
本発明の化合物は、下記に記載されたプロセスに従って調製できる。

反応図式 I において、R₁およびR₂は、先に定義のごとき基であり；R' は、

水素または低級アルキルまたは(非)置換フェニルのいずれかである。

構造 1 は、第 3 級アミンまたはピリジンのごとき適当な塩基の存在においてスルホニル化して、直接的にスルホンアミド 2 または 3 を与える。反応は、反応に不利に影響しない溶媒中で行うこともできる (例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはその混合液)。本発明において、出発のアミノ酸またはエステルの全ては、商業的に入手可能か、またはよく知られた反応を利用して有機化学分野における当業者によって容易に調製することもできる。化合物 2 からカルボン酸塩 3 への酸化は、酸性または塩基性条件のいずれかの下、効率よく生じる。ヒドロキシルアミンとのカルボン酸塩 3 の直接的カップリングは、所望のヒドロキサム酸塩 5 を提供する。

反応図式 I



この反応において、一般的にシリカゲルのクロマトグラフィーを使用して、ヒドロキサム酸塩を精製する。あるいは、カルボン酸塩 3 を *O*-ベンジルヒドロキシアミンと反応させる。この反応は、有機溶媒中により多く溶解するカップリング生成物 4 を提供し、従って容易に単離される。当業者によく知られた手法によってベンジル基の水添分解は、化合物 5 を与える。

本発明の医薬組成物は、本発明の式 I の化合物を、標準的および伝統的な技術を使用して固体または液体の薬理学的に許容される担体、および所望により、薬理学的に許容される添加物および賦形剤と組み合わせることによって調製することもできる。固形型組成物は、粉末、錠剤、分散性顆粒剤、カプセルおよび坐剤を含む。固形担体

は、希釈剤、矯味剤、安定化剤、潤沢剤、懸濁化剤、結合剤、錠剤崩壊剤および被包剤として機能もできる少なくとも一つの物質であることができる。不活性固体担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、セルロース物質、低溶解性ワックス、ココア脂等を含む。液体型組成物は、溶液、懸濁液および乳液を含む。例えば、所望により伝統的な着色剤、香料、安定化剤、濃化剤を含有する水、水-プロピレングリコールおよび水-ポリプロピレングリコール系中に溶解する本発明の化合物の溶液を提供することもできる。

医薬組成物は、伝統的な技術を使用することによって提供される。好ましくは、当該組成物は活性成分、すなわち本発明によれば式 I の化合物の有効量を含有する単位投薬形態である。

医薬組成物およびその単位投薬形態において、活性成分、すなわち本発明によれば式 I の化合物であるが、の量は、詳細な適用方法、特定の化合物の効力および所望の濃度に広範に依存して変化または適合することもできる。一般的に、活性成分の量は組成物の重量により 0.5 % ないし 90 % の間の範囲にわたるであろう。

結合組織退化を含む、またはコラゲナーゼ、ストロメライシンおよびゼラチナーゼを含有するマトリックスメタロプロテアーゼ族からの種々の酵素を阻害する

疾患に病むまたは感受性のある患者の治療のための治療的使用において、ある濃度、すなわちかくのごとき酵素を阻害する効果のあるであろう治療を受ける患者において、活性成分の量または血中レベルを獲得および維持する用量で、当該化合物またはその医薬組成物は、経口的、非経口的および／または局所的に投与されるであろう。一般的に、活性成分の有効量は約0.1ないし100mg/kgの範囲にあるであろう。投与形態は、患者の要求、治療される結合組織退化の重篤度、および用いられた特定の化合物に依存して変更することもできると理解される。また、初期投与投薬量を迅速に所望の血中レベルに達するため上限レベルを超えて増加させ、または初期用量を最適条件よりも少なくし、毎日投薬量を詳細な状態に依存して治療経過の間に累進的に増加できることも理解されている。また、もし所望されるなら、毎日投薬量は、投与について多重用量に分割、例えば1日に2ないし4回にすること

もできる。

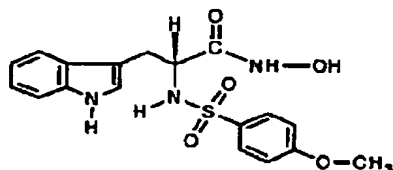
本発明の化合物は、マトリックスメタロプロテアーゼ族、優位にはゼラチナーゼからの種々の酵素を阻害し、ゆえに変形性関節症、慢性関節リウマチ、腐敗性関節炎、骨粗鬆症のごとき骨減少症、腫瘍転移（侵襲性および増殖性）、歯根膜炎、歯肉炎、角膜潰瘍形成、皮膚潰瘍形成、胃潰瘍形成、マトリックスメタロプロテアーゼ、優位にはコラゲナーゼからの種々の酵素および結合組織退化に関連する他の疾患のごときマトリックスメタロエンドプロテイナーゼ疾患の治療に有用である。かかる疾患および状態は、通常の熟練の医師によってよく知られ、容易く診断される。

非経口的投与のための医薬組成物は、医薬上許容される液体担体、例えば注射用水および約3.5～6のpHを有する適当な緩衝等張液のごとき薬理学上許容される液体担体中に溶解した可溶性塩（酸付加塩または塩基塩）として、式Iに従う当該化合物の医薬上許容される量を一般に含有するであろう。適当な緩衝剤は、例えばオルトリン酸三ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、N-メチルグルカミン、L(+)-リジンおよびL(+)-アルギニン、少数の指定物を含む。式Iに従う化合物は、約1mg/mlないし約400mg/mlの範囲にお

いて、薬理学的に許容される注射濃度を提供するのに十分な量の担体中に一般的に溶解されるであろう。得られた液体医薬組成物は、投薬量の前に記載の阻害有効量を得るように投与されるであろう。本発明に従う式 I の化合物は、固形および液体投薬形態で経口的に有利に投与される。

本発明の当該化合物およびそれらの方法は、以下の実施例との結び付きにおいてよりよく理解され、それは、本発明の図示を意図したもので、本発明の範囲を限定するものではない。

実施例 1 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)-アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミドの調製



工程 1 2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸メチルエステルの調製

窒素雰囲気下、磁気的に攪拌および氷浴中で冷却した塩化メチレンの 40 ml 中の D-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (4 ml) の懸濁液に、NMM の 8 mmol および 4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドの 4 mmol を添加する。混合液を一晩窒素雰囲気温度までもどす。酢酸エチルで希釈し、10% HCl 水溶液で 2 回洗浄し、引き続いて水、1 M 炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄する。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、m. p. 120–122 °C の白色固体の 1.05 g (65%) を与える。

工程 2 2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸の調製

エタノールの 15 ml 中に懸濁した 2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸メチルエステルの 1.3 mmol に、2.5 M 水酸化ナトリウム水溶液を添加する。固体懸濁物を溶解し、窒素雰囲気温度にて一晩攪拌させる。混合液を 10% HCl 水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出する。

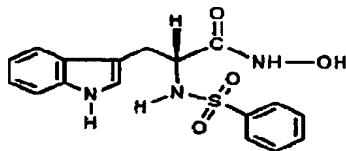
有機相をブラインで洗浄し、流酸ナトリウムで乾燥する。それを濃縮して白色固体の0.45g(93%)を与える。

工程3 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミドの調製

窒素雰囲気下、氷浴中で冷却した塩化メチレンの6mlおよびDMFの1ml中の2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸(0.67mmol)に、HOBTの0.83mmol、EDCの0.72mmolおよびNMMの0.73mmolを添加する。混合液を1時間攪拌させる。小試験管中で、DMFの1ml中のヒドロキシルアミン塩酸塩の1mmolおよびNMMの0.9ml

molを攪拌し、純粋な懸濁液を形成し、次いでカルボジイミド反応混合液に導入する。混合液を一晩窒素雰囲気温度にもどす。10%HCl水溶液および酢酸エチルの各々50mlで希釈する。有機相を10%HCl、1M炭酸水素ナトリウムで2回およびブラインで洗浄する。それを硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮および塩化メチレン中の30%アセトンおよび1%酢酸で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付す。ヒドロキサム酸生成物を含有する画分を貯蔵および濃縮して、白色固体の135mg(52%)を与える。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.75、10.6、8.79、7.91、7.46、7.24、6.99、6.97、6.87、6.82、3.76、3.72、2.91、2.64。MS (FAB)m/z 779、390、389、329、130。IR (mul) cm⁻¹ 3324、2925、1665、1595、1497、1458、1261、1157。[α]_D²⁰ +66° (0.62、エタノール)。

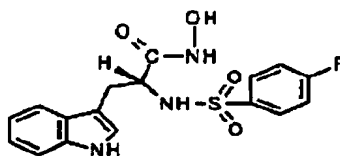
実施例2 N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3インドリル)-プロパンアミドの調製



実施例 1 (工程 1～3) に概説した一般的手法に従い、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドで出発する以外は重要でない変形を施し、白色固体として表題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.8、10.6、8.79、8.13、7.59–7.22、7.03–6.86、3.79、2.93、2.64。MS (EI) m/z : 359、202、157、130。 $[\alpha]_D^{25} = +38^\circ$ (1.75、エタノール)。

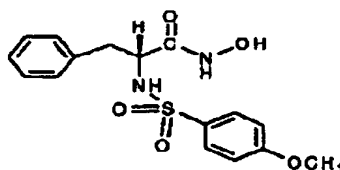
実施例 3 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-フルオロベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミドの調製



実施例 1 (工程 1～3) に概説した一般的手法に従い、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドで出発する以外は重要でない変形を施し、表題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 10.8、10.7、8.90、8.25、7.56–7.6、7.38、7.31、7.00–7.14、6.96、3.86、2.76–2.10。MS (FAB) m/z : 378、378、147、130、73、69、58、57、55、43、41。

実施例 4 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-フェニルプロパンアミドの調製

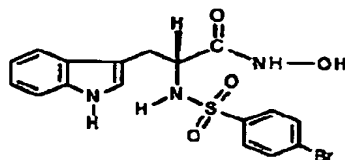


実施例 1 (工程 1～3) に概説した一般的手法に従い、D-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩で出発する以外は重要でない変形を施し、白色固体として表題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 10.7、8.88、8.05、7.56、7.21

-7.23、7.09-7.11、6.98、3.86、3.793.82、2.56-2.85。MS (FAB) m/z : 351、290、236、123、75、57。

実施例5 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-ブロモベンゼンスルホニル)-アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミドの調製



工程1. 2(R)-[(4-ブロモベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸メチルエステルの調製

雰囲気温度のピリジンの12ml中のD-トリプトファンメチルエステル塩酸塩の1g(3.9mmol)に、4-ブロモベンゼンスルホニルクロリドの1g(3.9mmol)を添加する。黄色混合液を一晚撹拌させる。次いで、10% HClでそれを貯蔵し、何回かに分けて酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を10% HCl水溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を活性化チャコールで脱色し、白色固体の1.1g(65%)まで濃縮する。

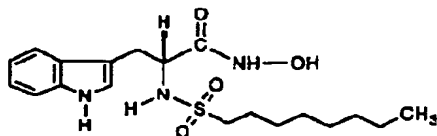
工程2. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-ブロモベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパンアミドの調製

実施例1(工程2および3)に概説した一般的手法に従い、2(R)-[(4-ブロモベンゼンスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸メチルエステルで出発する以外は重要でない変形を施し、灰色がかった白色固体として表題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$ 10.7、8.86、8.29、7.41、7.34、7.28、7.24、7.03-6.98、6.88、3.78、2.90、2.70。IR (mul) cm^{-1} 2924、1665、1458、1161、741。MS (FAB) m/z 440、439、438、437、379、377、130。 $[\alpha]_D^{25} = +6.1^\circ$ (0.7、メタノール)。

実施例6 N-ヒドロキシ-2(R)-[(n-オクチルスルホニル)アミノ]-3-(3-

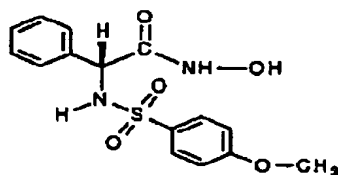
インドリル)-プロパンアミドの調製



実施例 7 (工程 1) に概説した一般的手法に従い、n-オクチルスルホニルクロリドで出発する以外は重要でない変形を施し、2(R)-[(n-オクチルスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸メチルエステルを無色油として得る。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.28、7.57、7.35、7.19、7.12、7.05、5.0、4.44、3.72、3.32、3.24、2.73、1.65-1.50、1.29-1.15、0.88。

実施例 1 (工程 2～3) に概説した一般的手法に従い、2(R)-[(n-オクチルスルホニル)アミノ]-3-(3-インドリル)-プロパン酸メチルエステルで出発する以外は重要でない変形を施し、ガラス状固体として表題化合物を得る。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.9、10.8、9.0、7.62、7.54、7.31、7.17、7.07、7.0、3.9、3.05-2.9、2.4、1.3-0.9、0.86。MS(EI)m/z : 395、334、174、157、130。[α]_D=+30° (0.8、エタノール)。

実施例 7 N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-2-フェニルアセトアミドの調製



工程 1. 2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-2-フェニル酢酸メチルエステルの調製

雰囲気温度のピリジンの 10 ml 中の (R)-フェニルグリジンメチルエステル(塩

酸塩 $[\alpha]_D = -11.1^\circ$ (1.34, 10% HCl 水溶液) の 6 mmol に、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドの 6.7 mmol を添加する。黄色混合液を一晩撹拌する。次いで、それを 10% HCl 水溶液に注ぎ、何回かに分けて酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を 10% HCl 水溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶液を固体の 2 g (定量的収率) まで濃縮する。

工程 2. 2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ]-2-フェニル酢酸の調製

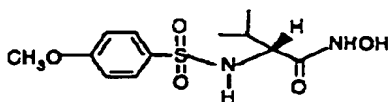
エタノールの 15 ml 中の 2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ]-2-フェニル酢酸メチルエステルの 3 mmol の懸濁液に、2.5 M 水酸化ナトリウム水溶液の 5 ml を添加する。固体懸濁物を溶解し、雰囲気温度にて一晩撹拌し、停止させる。得られた懸濁液を 10% HCl 水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出し、ブラインを添加して相分離を促進する。有機相を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。それを濃縮して白色固体の 0.95 g (定量的収率) を与える。

工程 3. N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ]-2-フェニルアセトアミドの調製

実施例 1 (工程 3) に概説した一般的手法に従い、2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ]-2-フェニル酢酸で出発する以外は重要でない変形を施し、白色固体として表題化合物を得る。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.85, 8.91, 8.44, 7.57, 7.23–7.16, 6.90, 4.78, 3.76. IR (mul) cm^{-1} 3261, 2924, 1639, 1596, 1453, 1333, 1263, 1157. MS (FAB) m/z : 337, 276, 150. $[\alpha]_D = -4.4^\circ$ (0.87, エタノール). $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ として計算値: C, 53.6; H, 4.79; N, 8.33. 測定値: C, 53.55; H, 4.84; N, 8.25.

実施例 8 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)-アミノ]-3-

メチルブタンアミドの調製



工程1. N-ベンジルオキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミドの調製

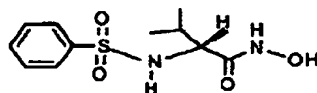
CH₂Cl₂(25ml)中のN-(p-メトキシベンゼンスルホニル)-D-バリン(1.01g、3.53mmol)の溶液に、所与の順序で次の試薬を添加する：HOBt(477mg、3.53mmol)、4-メチルモルホリン(1.95ml、17.7mmol)、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.69mg、10.6mmol)およびEDC(880mg、4.59mmol)。得られたスラリーを室温にて一晩(20時間)攪拌する。溶液を蒸留し、残留物質をシリカゲルクロマトグラフィー(SGの50g、EtOAc)によって精製して、純粋でない固体の1.89gを与え；固体はEtOAc(150ml)中で復元され、1N HCl(3×50ml)およびブライン(50ml)で洗浄する。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して生成物の1.11g(79%)を与える。熱EtOAc/ヘキサンから当該物質を再結晶して、白色固体として表題化合物779mgを与える。mp 156–158℃；[α]_D²⁵=+11°(c 1.01, CHCl₃)；IR(鉱油) 3252、1657、1596、1502、1445、1354、1328、1306、1266、1165、1160、1146、1096、748、671 cm⁻¹；¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.56、7.77、7.36、6.96、5.22、4.65–4.80、3.84、3.30–3.40、1.90–2.05、0.70–0.90。

工程2 N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミドの調製

50%MeOH/EtOAc(30ml)中の工程1の生成物であるN-ベンジルオキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミドの溶液をN₂で脱気し、ピアールマン(Pearlman's)触媒(160mg)で処理

する。バルーンを経由して H_2 で置換する。3時間後、反応混合液をセライトを通して濾過し、過剰のMeOHおよびEtOAcで残留ケーキを洗浄する。濾液を濃縮して白色固体の620mgを与える。熱EtOAc/ CH_2Cl_2 およびヘキサンから当該物質を再結晶して、白色の結晶固体(mp 166~168℃)として表題化合物(345mg、56%)を与える。また、母液は付加的生成物の251mg(97%の総収率)を与える。 $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$ (c 0.93, DMSO); IR(錠油) 3269、1634、1599、1539、1497、1337、1310、1261、1162、1096、1025、845、804、674、629 cm^{-1} ; 1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 10.51、8.81、7.65–7.85、7.69、7.05、3.83、3.20–3.30、1.65–1.80、0.60–0.90; MS(EI)m/z 302(M^+)、259、242、171、107、92、76; 分析値: C、47.76; H、6.30; N、9.33; S、10.27。

実施例9 N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミドの調製



工程1. (R)-[2-メチル-1-[(フェニルメトキシ)アミノ]カルボニル]プロピル]-カルバミン酸, 1,1-ジメチルエチルエステルの調製

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-バリン(3.28g、15.1mmol)および CH_2Cl_2 (60ml)の溶液にCDI(2.45g、15.1mmol)を添加する。溶液を室温にて1時間攪拌する。ジイソプロピルエチルアミン(2.90ml、16.6mmol)およびO-ベンジルヒドロキシルアミン(2.64g)16.5mmolを添加し、室温にて16時間攪拌する。溶液を濃縮し、EtOAcで希釈し、5% HCl(2×50ml)、 $NaHCO_3$ (50ml)およびブライン(50ml)で洗浄する。有機溶液を乾燥($MgSO_4$)し、濾過し、濃縮して粗く行われた白色固体と

して表題化合物4.42g (91%)を与える。

工程2 D-2-アミノ-N-(ベンジルオキシ-3-メチル-ブチルアミド)の調製

0℃の工程1の生成物である(R)-[2-メチル-1-[(フェニルメトキシ)アミノ]カルボニル]プロピル]-カルバミン酸1,1-ジメチルエチルエステル(1.00g、3.10mmol)およびCH₂Cl₂(10.0ml)の溶液にTFA(8.0ml)を添加する。溶液を0℃にて1時間攪拌し、濃縮する。基本的仕上げ(CH₂Cl₂、NaHCO₃、MgSO₄)は、粗く行われた白色固体として表題化合物665mg(96%)を与える。

工程3 N-ベンジルオキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミドの調製

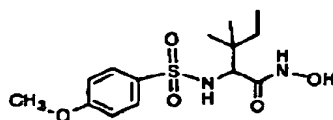
CH₂Cl₂(20ml)中の工程2の生成物であるD-2-アミノ-N-(ベンジルオキシ)-3-メチル-ブチルアミド(442mg、1.99mmol)およびフニッヒ塩基(Hunig's base、380μl、2.18mmol)の冷却(0℃)溶液にベンゼンスルホニルクロリド(280μl、2.19mmol)を添加する。0℃にて1時間後、溶液を室温まで暖める。反応混合液をCH₂Cl₂および飽和NaHCO₃間に分配する。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮する。所望の物質をCH₂Cl₂/MeOH/ペンタンから再結晶して、結晶固体として表題化合物481mg(67%)を与える。mp 163~165℃。

工程4 N-ヒドロキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミドの調製

MeOH(10ml)中のN-ベンジルオキシ-2(R)-[(ベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブタンアミド(100mg、0.280mmol)およびパールマン触媒(25mg)の懸濁液を1気圧にて3時間水素化する。混合液をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮する。所望の物質をEtOAc/ペンタンから再結晶して、結晶固体として表題化合物61mg(80%)を与える。mp 154~155℃; IR(鉱油) 3268、2925、2954、2881、2855、1636、1449、1336、1165、694cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 10.53、8.83、7.98、7.76、7.50-7.65、3.

28、1.65-1.85、0.74、0.70; MS (EI) m/z 272; 分析値: C、48.37; H、6.07; N、10.14。

実施例10 N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチルペンタンアミドの調製



工程1. 2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチルペンタン酸の調製

2-アミノ-3,3-ジメチルペンタン酸ヒドロクロリド(1.63g)、(JCS Chem. Comm. 11、830-1992)を乾燥THF(100ml)中のジイソプロピルエチルアミン(3.6g、3.1当量)を混合する。4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(1.86g、1当量)を固体として添加する。得られた懸濁液にDMF(25ml)を添加する。室温にて一晩攪拌した後、溶媒を真空中で除去する。残渣を酢酸エチル(200ml)および1N HCl(100ml)間に分配する。有機相を分離し、水相を何回かに分けて酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を1N HClで、次いでブラインで洗浄する。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下濃縮する。得られた粗生成物をDMSO溶液として逆相カラムに負荷する。カラムを段階的勾配(10%増加)を用いて溶出し、30%アセトニトリル/水で開始し、90%アセトニトリル/水で終了する。適当な画分の組合せは、表題化合物の116mgを与える。

工程2. N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチルペンタンアミドの調製

工程1の生成物(0.116g)、EDC塩酸塩(0.076g、1.1当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.054g、1.1当量)およびジイソプロピルアミン(0.143g、3当量)をジクロロメタン(20ml)を混合して、均一溶

液を与える。ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.051g、2当量)を固体として添加する。DMF(3ml)を添加してヒドロキシルアミン塩酸塩を溶解する。反応液を室温にて一晩攪拌させる。次いで、減圧下溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルおよび1N HCl間に分配する。合わせた有機相を分離し、酢酸エチルで再抽出する。合わせた有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下濃縮する。粗生成物をDMSO溶液として逆相カラムに負荷する。カラムを20%アセトニトリル/水で開始し、10%増加で上昇させる段階的勾配で溶出する。適当な画分を組み合わせて、表題化合物の22mgを与える。¹H NMR(DMSO、300MHz) δ: 10.4、7.69–7.65、7.43、7.01–6.98、3.80、1.20–1.17、0.77、0.75、0.69。

実施例11 生物学的活性試験

阻害活性は、微粒子濃縮蛍光アッセイ (particle concentration fluorescence assay) を用いて *in vitro* にて1以上のMMP酵素(ストロメライシン、ゼラチナーゼおよびコラゲナーゼ)において評価される。阻害剤は、ストロメライシン、ゼラチナーゼまたはコラゲナーゼによって、基質の退化を防御するMMP酵素と結合する。基質は、そのフルオレセインおよびビオチン部位に結合した。次いで、完全な基質は、ビオチン部位を経由してアビジンコートした微粒子と結合する。微粒子を洗浄し、乾燥すれば、蛍光性基が微粒子に付着しているため蛍光性シグナルが生じる。阻害剤の存在なしで、基質はMMP酵素により退化し、フルオレセイン基を除去し、ゆえに蛍光性シグナルは検出できなくなる。DMSO中に試験化合物を所望の濃度に溶解し、次いで溶液をMMP緩衝液(50mM トリス-HCl、pH7.5; 150mM NaCl; 0.02% NaN₃)で1:5で希釈する。各々の化合物の連続的な2倍希釈溶液を調製する。試験化合物の各プレート内に、濃縮され、活性化された酵素溶液を移し、混合液を室温で15分間インキュベートする。次いで、溶かされたMMP基質を全てのプレート内に加え、プレートを室温で暗く1~3時間インキュベートする。この時点で、基質混合液を0.1%アビジンコートしたポリスチレン微粒子と混合す

る。15分後、濾過およびビーズの洗浄に続いて、蛍光値を測定する。次いで、 K_i 値を計算する。本発明の化合物の阻害データを表1に示す。低い K_i 値を持つ化合物は、MMP阻害剤としてより効果的であると期待される。ストロメライシン、コラゲナーゼおよびゼラチナーゼに対して15 μ Mより小さい K_i を持つ化合物は、結合組織障害において治療効果を発揮するであろうことが期待される。

表 1
本発明の当該化合物のMMP阻害定数(K_i 、 μ M)

実例番号	ゼラチナーゼ K_i (μ M)	実例番号	ゼラチナーゼ K_i (μ M)
1	0.00781	2	0.0142
3	0.079	4	0.00723
5	0.0026	6	0.0121
7	0.0033	8	0.0091
9	0.082	10	0.098

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.
PCT/US 97/18235

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D269/20 A61K31/40 C07C311/29 C07C311/19		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 606 046 A (CIBA-GEIGY AG) 13 July 1994 cited in the application see claims	1,12
A	WO 95 35276 A (BRITISH BIOTECH PHARMACEUTICALS LTD) 28 December 1995 cited in the application see examples 5,11,14,15	1,12
P,A	EP 0 757 984 A (ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 12 February 1997 * page 11, Table 1, examples 1,3,7 *	1,12
P,X	WO 97 27174 A (SHIONOGI & CO.,LTD.) 31 July 1997 * page 38-41: examples 9,12,26 ; page 53, example 72 *	1-4,12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 February 1998		Date of mailing of the international search report 05.03.98
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Van Bijlen, H

Form PCT/ISA210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 97/ 18235

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5-11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claim(s) 5-11
is(are) directed to a method of treatment of the human/animal
body, the search has been carried out and based on the alleged
effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 97/18235

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 606046 A	13-07-94	US 5455258 A	03-10-95
		AT 159012 T	15-10-97
		AU 684255 B	11-12-97
		AU 5265593 A	04-05-95
		CA 2112779 A	07-07-94
		DE 69314456 D	13-11-97
		FI 940012 A	07-07-94
		HU 70536 A	30-10-95
		JP 6256293 A	13-09-94
		MX 9400276 A	29-07-94
		NO 940038 A, B,	07-07-94
		NZ 250517 A	26-10-95
		US 5506242 A	09-04-96
		US 5552419 A	03-09-96
		US 5646167 A	08-07-97
		US 5672615 A	30-09-97
		ZA 9400048 A	11-08-94
WO 9535276 A	28-12-95	AU 2746595 A	15-01-96
		AU 2746695 A	15-01-96
		CA 2193691 A	28-12-95
		CA 2193692 A	28-12-95
		EP 0766664 A	09-04-97
		EP 0766665 A	09-04-97
		FI 965153 A	20-12-96
		WO 9535275 A	28-12-95
		GB 2303850 A	05-03-97
EP 757984 A	12-02-97	GB 2303629 A	26-02-97
		NO 965515 A	20-02-97
EP 757984 A	12-02-97	JP 9104672 A	22-04-97
WO 9727174 A	31-07-97	AU 1319597 A	20-08-97

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	19/00	A 6 1 P	19/00
	27/02		27/02
	35/00		35/00
	43/00		43/00
C 0 7 C	311/19	C 0 7 C	311/19
	311/29		311/29
C 0 7 D	209/20	C 0 7 D	209/20
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW		
(72) 発明者	ジェイコブセン, イー・ジョン アメリカ合衆国49080ミシガン州ブレイン ウェル、サウス・レイク・ドスター・ド ライブ74番		

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-512484

(P2001-512484A)

(43) 公表日 平成13年8月21日 (2001.8.21)

(51) IntCl.⁷

識別記号

F I

テマート* (参考)

A 6 1 K 31/216

31/192

31/197

A 6 1 P 25/04

43/00

A 6 1 K 31/216

31/192

31/197

A 6 1 P 25/04

43/00

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願平10-536786
 (86) (22) 出願日 平成10年2月19日 (1998.2.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成11年8月12日 (1999.8.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US98/03038
 (87) 国際公開番号 WO98/36746
 (87) 国際公開日 平成10年8月27日 (1998.8.27)
 (31) 優先権主張番号 60/038,302
 (32) 優先日 平成9年2月21日 (1997.2.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, BR, CA, CN, JP, MX, NO, NZ, RU, SG

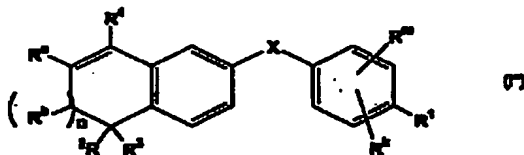
(71) 出願人 ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー
 アメリカ合衆国10154ニューヨーク州 ニューヨーク、パーク・アベニュー345番
 (72) 発明者 シヤノン、ロナルド・ジェイ
 アメリカ合衆国18977ペンシルベニア州ワシントン・クロッシング、コマンダーズ・ドライブ9番
 (72) 発明者 モント、カリン・エイ
 アメリカ合衆国08520ニュージャージー州ハイツタウン、ミル・ラン・イースト132番
 (74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 虚血損傷を予防または軽減するためのレチノイド似活性を有する置換 (5, 6) - ジヒドロナフトアレニル化合物の用途

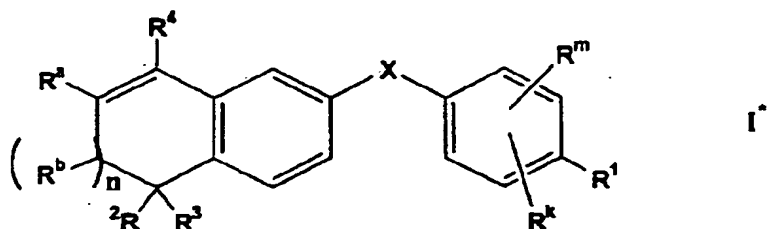
(57) 【要約】

本発明は動物の皮膚組織における虚血損傷の激しい痛みを予防または軽減する方法に関するものであり、式 I' :



【特許請求の範囲】

1. 動物の皮膚組織に起因する虚血損傷の激しい痛みを予防または軽減する方法であって、式 I*:



(式中、Xは-O-CO-、-NH-CO-、-CS-NH-、-CO-O-、-CO-NH-、-COS-、-SCO-、-SCH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-C≡C-、-CH₂-NH-、-COCH₂-、-NHCS-、-CH₂S-、-CH₂O-、-OCH₂-、-NHCH₂-もしくは-CR⁵=CR⁶-であり；

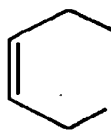
nは1または0であり；

R^aおよびR^kは独立して水素、ハロゲン、C₁~6アルキル、ヒドロキシ、C₁~6アルキルオキシまたはニトロであり；

R⁴は-(CH₂)_t-Y^b、C₁~6アルキルまたはC₃~6シクロアルキルであり；

R¹は-CO₂Z、C₁~6アルキル、CH₂OH、-CONHR^yまたはCHOであり；

R^aおよびR^bは独立して水素もしくはC₁~6アルキルであり、またはR^aおよびR^bは共に式：



の基を形成可能であり；

Y^bはナフチルまたはフェニルであり、両基は1~3個のC₁~6アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよく、該置換基は同一もしくは相違していてもよく；

Zは水素またはC₁~₆アルキルであり；
 R²、R³、R⁵、R⁶およびR⁷は独立して水素またはC₁~₆アルキルであり；
 および
 tは0~6である）

で表される化合物または無毒な医薬的に許容しうる該塩、生理学的に加水分解可能な該エステルまたは該溶媒和物からなる組成物を該動物に投与することからなる方法。

2. R¹が-CO₂Hであり；nが1であり；R²およびR³が独立してメチルまたは水素であり；並びにR^aおよびR^bは独立して水素またはC₁~₆アルキルである請求の範囲1に記載の方法。

3. 該化合物が4-[[（E）-（5,6-ジヒドロ-5,5-ジメチル-8-フェニル）-2-ナフタレニル]ビニル]安息香酸である請求の範囲1に記載の方法。

4. R²がメチルである請求の範囲1に記載の方法。

5. R³がメチルである請求の範囲4に記載の方法。

6. R^aおよびR^bが水素である請求の範囲1に記載の方法。

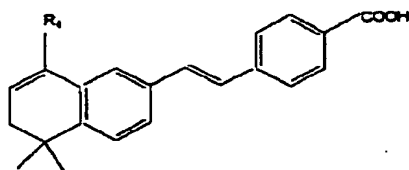
7. R^aおよびR^bが水素である請求の範囲1に記載の方法。

8. Xが-CH=CH-である請求の範囲1に記載の方法。

9. R¹がCO₂Zである請求の範囲1に記載の方法。

10. Zが水素である請求の範囲9に記載の方法。

11. 該組成物が式I¹¹



I¹¹

（式中、R⁴が-(CH₂)_t-Y^b、C₁~₆アルキルまたはC₃~₆シクロアルキルである）

の化合物からなる請求の範囲1に記載の方法。

12. 該組成物を動物の皮膚に接着させるための接着層もしくは表面を有する医

療包帯または包帯剤中に投与することからなる請求の範囲 1 に記載の方法。

13. 該化合物を包帯もしくは包帯剤における接着層中に取り込み、接着表面に被覆し、または接着表面および隣接層に置いた請求の範囲 12 に記載の方法。

14. 該包帯剤がヒドロコロイド状接着剤からなる請求の範囲 12 に記載の方法。

15. 包帯または包帯剤における皮膚と接触させる接着表面の約 0.5 ～ 約 1.0 mg/in²に、該化合物が存在する請求の範囲 12 に記載の方法。

16. 損傷が視覚的に見分けられるほど発展する前に、医療包帯または包帯剤を皮膚組織に適用する請求の範囲 12 に記載の方法。

17. 該化合物が組成物の重量当り約 0.01% ～ 約 1% で局所組成物中に存在する請求の範囲 1 に記載の方法。

18. 微小循環的血流を測定することで損傷の軽減または予防を決定する請求の範囲 1 に記載の方法。

19. 皮膚組織試料を組織学的に調べることで損傷の軽減または予防を決定する請求の範囲 1 に記載の方法。

20. 動物から接着剤を除去することで生じる虚血損傷における損害の影響を予防または軽減するために該組成物を適用する請求の範囲 1 に記載の方法。

21. 骨突起を覆っている皮膚組織上での圧迫から生じる虚血損傷の損害の影響を予防もしくは軽減するために該組成物を適用する請求の範囲 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

虚血損傷を予防または軽減するためのレチノイド似活性を有する

置換(5, 6)ージヒドロナフタレニル化合物の用途

本発明は、レチノイド似活性を有する化合物、すなわち置換(5, 6)ージヒドロナフタレニル化合物を用いて、動物の皮膚組織に対する虚血性損傷の激しい痛みを予防または軽減する方法を提供する。本発明によれば、置換(5, 6)ージヒドロナフタレニル化合物を、組織への血流を遮断した際に皮膚組織に起こる損害（このものは虚血性損傷となり得る）を予防または軽減するのに使用可能である。

本発明は、米国特許出願08/464, 186(1995年、6月5日出願)（このものは、米国特許出願08/306, 092(1994年9月19日出願)の一部継続出願、米国特許出願08/216, 740(1994年3月23日出願、現在放棄)の一部継続出願、米国特許出願08/176, 746(1994年1月3日出願、現在放棄)の一部継続出願である)に関連する。該出願を本出願に引例としてそっくりそのまま引用する。

昏睡状態、糖尿病、対麻痺または他に中枢および血管系の重大な損傷を被っている患者は、床ずれまたは虚血性潰瘍などの虚血性損傷が発生する大きな危険性がある。該創傷は圧迫されているかかと、ひじ、股関節および臀部などの身体の部分で起こりやすい。

虚血性損傷に関係する多くの危険因子がこれまでに収集されている。虚血性損傷の現象における4個の主要な危険因子としては、(1)圧迫、(2)せん断力、(3)摩擦および(4)湿気が挙げられる。さらに危険因子となる素因としては、失禁、糞便による汚れ、酸の蓄積、乏しい栄養補給、高齢、運動性の低下および体調不良が挙げられる。

骨の突起上で圧迫を続けると、虚血性損傷となり組織の壊死を生じる可能性が高い。圧迫することにより短期間の虚血、続いて反応性うっ血（再灌流）が誘発される。虚血／再灌流事象に長期間被曝後、血漿は血管から介在性組織にまで滲む。出血が起こり、非一樹状紅斑となり得る。毒性の代謝産物の蓄積並びに血管

およびリンパ通路の閉塞から生じる栄養素の不足により、筋肉、皮下組織および

遂には真皮および表皮の壊死となる。

例えば、せん断力により皮下組織に対して骨の突起のスライドが生じる。該スライドは、例えば患者が動いたりまたは動かされたりしたときにベッドなどの固定表面から完全に下りていないときに起こり得る。圧迫およびせん断力の両影響は一般的に深層組織中で始まり、および結局は皮膚表面に広がる。摩擦力は例えば、患者をベッドシートから引っ張ることから発生する。摩擦は表皮内の疱疹および遂には表在性糜爛などの損傷を引き起こし得る。湿気は2個の表面間の摩擦を増大し、また浸軟を生じ得る。摩擦力および湿気は直接に表在性の皮膚の糜爛を生じ得る。

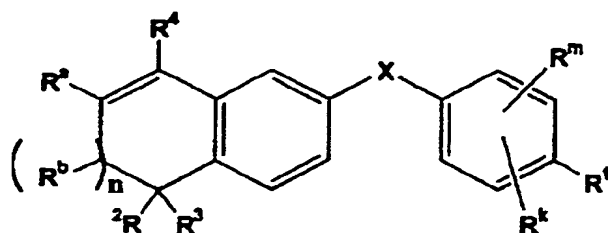
該4個の主要な危険因子のいずれを組合せても、より激しい損傷となり得る。研究により、圧迫により誘発された損傷、および続く再灌流が組織の壊死における機構であると示されている。したがって、虚血性損傷としては再灌流によって起こる損害、例えば壊死が介した損傷が挙げられる。

虚血性損傷はまた、鈍的な力による外傷をはじめとする皮膚組織の領域への流血の遮断もしくは減少を引き起こす他の状態からも発生し得る。加えて、圧迫に対して感度がよい接着剤を除去することによって引き起こされる皮膚のストリップ（外側の表皮層の除去）から、虚血性損傷は起こり得る。例えば、腸ろん造設患者は手術用に作った小孔周辺の体に適用する場合、圧迫に対して感度がよい接着性の被覆面板を持つ収集デバイスを使用する。該デバイスは毎日、時には日に数回廃棄除去する。この様に接着剤を絶え間なく剥ぎ取ることにより、表皮層の除去またはストリップが生じ得る。

虚血性損傷は患者の不快および医療出費の主要な原因であり、本発明はレチノイン酸受容体への結合などのレチオノイド似活性を有する特定の化合物を用いて、虚血性損傷の激しい痛みを予防または軽減する方法を提供するものである。

本発明の要約

本発明は動物の皮膚組織に対する虚血損傷の激しい痛みを予防または軽減する方法に関するものであり、式I*：



I'

(式中、Xは-O-CO-、-NH-CO-、-CS-NH-、-CO-O-、-CO-NH-、-COS-、-SCO-、-SCH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-C≡C-、-CH₂-NH-、-COCH₂-、-NHCS-、-CH₂S-、-CH₂O-、-OCH₂-、-NHCH₂-または-CR⁵=CR⁶-であり；

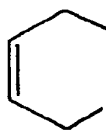
nは1または0であり；

R^mおよびR^kは独立して水素、ハロゲン、C₁~₆アルキル、ヒドロキシ、C₁~₆アルキルオキシまたはニトロであり；

R⁴は-(CH₂)_t-Y^b、C₁~₆アルキルまたはC₃~₆シクロアルキルであり；

R¹は-CO₂Z、C₁~₆アルキル、CH₂OH、-CONHR^yまたはCHOであり；

R^aおよびR^bは独立して水素もしくはC₁~₆アルキルであり、またはR^aおよびR^bは共に式：



の基を形成可能であり；

Y^bはナフチルまたはフェニルであり、両基は1~3個のC₁~₆アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよく、また該置換基は同一もしくは相違していてもよく；

Zは水素またはC₁~₆アルキルであり；

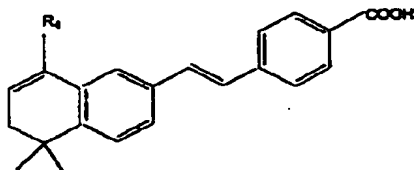
R²、R³、R⁵、R⁶およびR^yは独立して水素またはC₁~₆アルキルであり；
および

tは0～6である)

で表される化合物または無毒な医薬的に許容しうる該塩、生理学的に加水分解可能な該エステルまたは該溶媒和物からなる組成物を該動物に投与することからな

る方法に関する。

R^1 は $-\text{CO}_2\text{H}$ であり；nは1であり； R^2 および R^3 は独立してメチルまたは水素であり；および R^a および R^b は独立して水素または $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルであることが好ましい。さらに、 R^m および R^k は水素であり； R^2 はメチルであり； R^3 はメチルであり； R^a および R^b は水素であり；Xは $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり； R^1 は CO_2Z であり；およびZは水素であることが好ましい。ならさらに好ましい実施態様において、化合物は下記式 I¹¹の化合物（式中、 R^4 は $(\text{CH}_2)_t-\text{Y}^b$ 、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルまたは $\text{C}_{3\sim8}$ シクロアルキルである）であり、該化合物としては4-[[[(E)-(5,6-ジヒドロ-5,5-ジメチル-8-フェニル)-2-ナフタレニル]ビニル]安息香酸が最も好ましい。



(式 I¹¹)

本発明の好ましい方法において、皮膚に接触させる接着表面(a skin contacting adhesive surface)を有する医療用包帯(bandage)または包帯剤(dressing)を用いて、該組成物を皮膚組織の表面領域に適用する。例えば、該化合物を接着層に取り込み、皮膚に接触させる接着表面上に被覆し、または皮膚に接触させる接着表面および包帯もしくは包帯剤の隣接層に置くことが可能である。特定の好ましい実施態様において、該包帯剤はヒドロコロイド状接着剤からなる。

該化合物は局所適用する組成物中に、該組成物の重量当り約0.01%～約1%で存在する。該化合物を包帯もしくは包帯剤に適用する場合、該化合物は包帯もしくは包帯剤における皮膚に接触させる接着表面の約0.5～約1.0 mg/in²で存在することが好ましい。

皮膚組織に対して視覚的に区別できる損害が発生する前に、該化合物を投与す

ることが好ましい。

ある実施態様において、動物から接着剤を除去することから生じる虚血性損傷の損害影響を予防または軽減するのに、本発明の方法を使用する。他の実施態様において、例えば該組成物を骨の突起を覆っている皮膚組織上での圧迫から生じる虚血性損傷の損害影響を予防または軽減するために、該組成物を投与する。

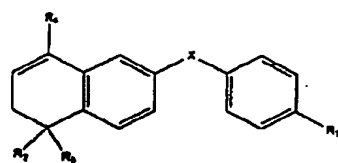
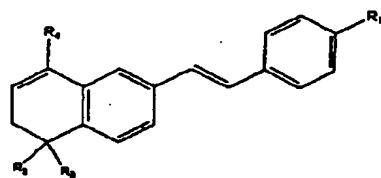
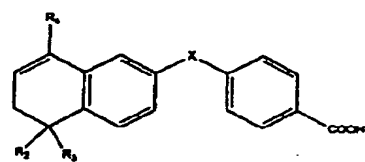
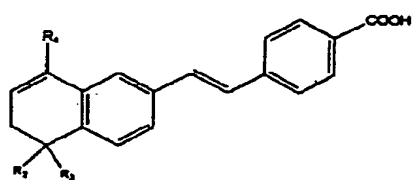
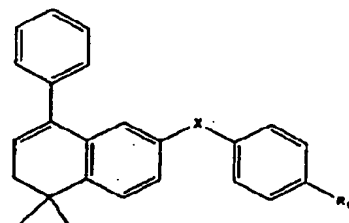
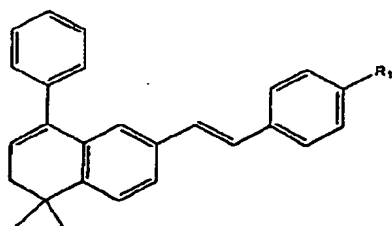
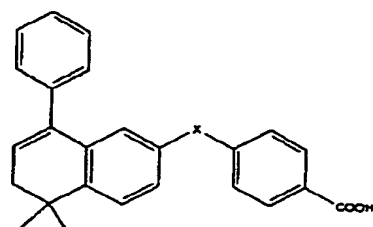
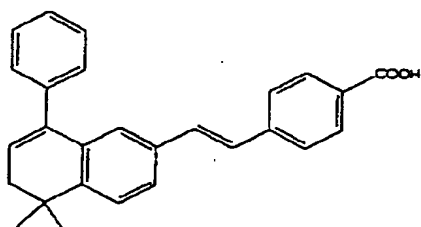
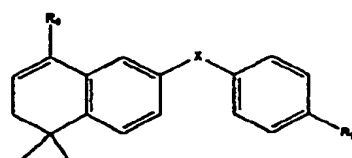
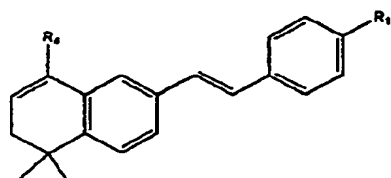
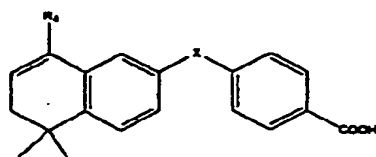
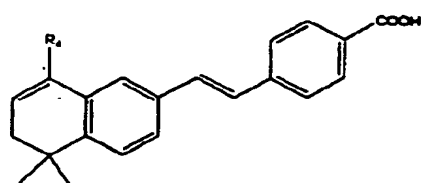
本発明の方法を用いた損傷の軽減もしくは予防を、例えば微小循環的血流を測定または皮膚組織試料を組織学的に調べることで決定可能である。

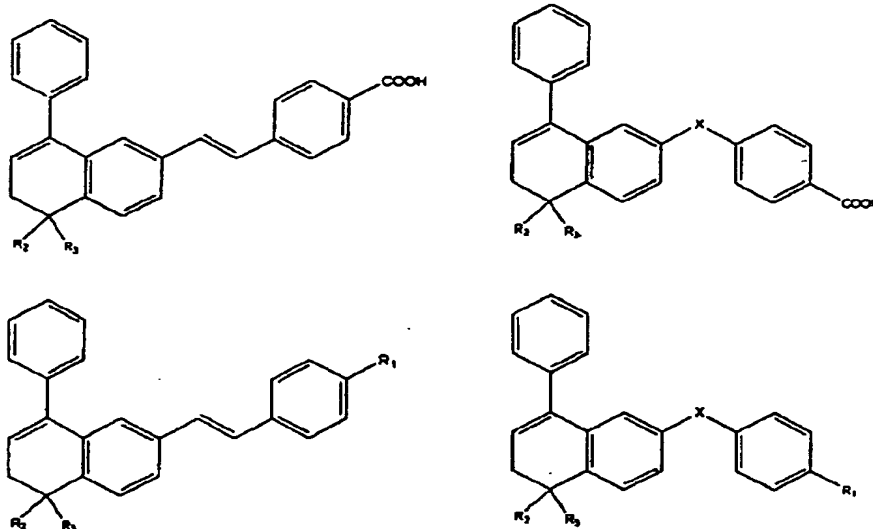
本発明の詳細な説明

本発明は、動物の皮膚組織に対する虚血性損傷の激しい痛みを予防または軽減する方法に関連し、式 I の化合物（上記に記載）または無毒な医薬的に許容しうる該塩、生理学的に加水分解可能な該エステルまたは該溶媒和物からなる組成物を投与することからなる方法に関連する。上記で言及した通り、当業者は虚血性損傷に起因する組織損害の激しい痛みを予防または軽減するために本発明の予防的投与が適用可能である多くの状況を認識するであろう。例えば、病院または療養所において、時間の大半をベッドのなかで過ごさなければいけない患者は、特に骨の突起位が危険な状態にある。接着性包帯剤を繰り返して除去しなければいけない患者もまた危険な状態にある。該損傷における高財政および高質（high fiscal and quality）ライフコストを減らすために、危険因子を同定しようと企てられてきた集中的な研究に基づいて、本危険因子を減らそうする際の重大な指針を現在では入手可能である。

「皮膚組織」とは本明細書中、表皮、真皮およびヒポテルミスをはじめとする皮膚のあらゆる層における組織を定義するものとする。皮膚組織に対する損傷としては、例えば筋肉をはじめとする他の領域にまで拡張可能な皮膚組織中に生成する損傷が挙げられる。

本発明の方法の好ましい実施態様としては、下記式の化合物の使用が挙げられ、該式 I * の化合物は上記式 I * で定義したのと同様に可変置換基を有する。





本明細書中に記載する場合、記号“C”に続く下付きの数字は、特定の基が含有可能な炭素数を定義する。例えば、 $C_{1\sim6}$ アルキルとは1～6個の炭素数を持つ直鎖および分枝アルキル基を意味し、該基としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、3-メチルペンチルなどのアルキル基が挙げられ； $C_{3\sim6}$ シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを意味し；およびハロゲンとはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。本出願において、一度定義した記号は全て、再定義するまで同一の意味を保持するものとする。

式Iの化合物のいくつかはまた医薬的に許容しうる金属およびアミン塩を形成してもよく、ここで該カチオンは該塩の毒性または生物学的活性に対してあまり大きくは寄与しない。該塩もまた本発明の一部である。適当な金属塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、バリウム、亜鉛およびアルミニウム塩が挙げられる。該ナトリウムまたはカリウム塩が好ましい。安定な塩を形成可能なアミンとしてはトリエチルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、*N*-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、*N,N'*-ジベンジリエチレンジア

ミン、デヒドロアピエチルアミン、*N*-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジ

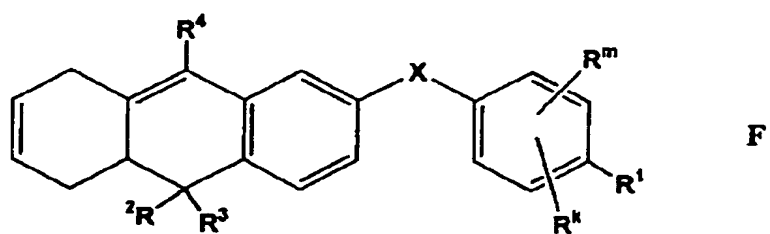
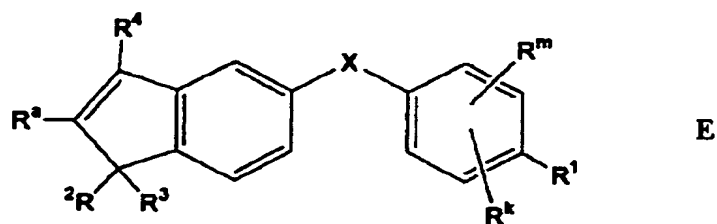
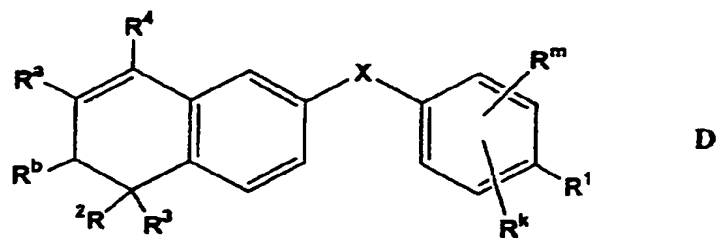
シクロヘキシルアミンなどのトリアルキルアミンまたは医薬的に許容しうるアミンが挙げられる。

式 I の化合物がカルボキシル基を含有する場合、プロドラッグとして作用する生理学的に加水分解可能なエステルを形成可能であり、このものは体内で加水分解されて式 I の化合物自体を産出する。多くの場合、加水分解反応は原理的に消化酵素の影響下で起こるので、該化合物は経口投与することが好ましい。該エステル自体が活性である場合または加水分解反応が血液中で起こる場合では、腹腔内投与を使用することが可能である。式 I の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルとしては例えば、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリジル、メトキシメチルが挙げられ； $C_{1\sim6}$ アルカノイルオキシ $C_{1\sim6}$ アルキルとしては例えば、アセトキシメチル、ピパロイルオキシメチルもしくはプロピオニルオキシメチルが挙げられ； $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニルオキシ $C_{1\sim6}$ アルキルとしては例えば、メトキシカルボニルオキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシロキシメチル、フェニルグリシロキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルおよび他の公知の生理学的に加水分解可能なエステルが挙げられ、このものは例えばペニシリンおよびセファロスポリンの分野で使用可能である。該エステルは当分野で公知の通常の技法によって製造する。

本出願において記す構造式が本発明の方法中で使用する化合物の構造を最もよく表していると信じる。しかしながら、本発明の範囲内において使用するいくつかの化合物は他の互変異性体として存在していてもよく、その場合水素原子は該分子の他の部分に移動し、結果として該分子の原子間の化学結合は転位することとなる。該構造式は存在可能である限り、全互変異性体を表すものと理解すべきである。

式 I の化合物の合成を、通常の出発物質および工程を用いた広範囲にわたる方法によって達成することが可能である。たとえば、EPO661 259 A1（このものを本明細書中引例としてそっくりそのまま盛り込む）および米国特許出願08/464,186（1995年6月5日出願）を参照。

式 I*によって包含される化学式の例としては、以下：



が挙げられる。

上記式Dにおいてnは1であり、一方式Eにおいてnは0である。式Fにおいて、R^aおよびR^bは共に縮合環構造を形成する。

式Iの化合物を、虚血性損傷または再灌流の治療、回復または予防の場合に局所的にまたは全身的に使用可能である。この点で、ヒトをはじめとした動物における治療に、予防にまたは処置に該化合物を使用可能である。処置に用いる際、該化合物は通常、医薬的に許容し得る液体、半固体または固体の担体で処方する。医薬的に許容しうる担体は、無毒かつ一般的に不活性で、逆に活性成分の機能に影響を及ぼさない物質である。該物質は公知であり、時に医薬的処方分野におい

て希釈剤またはビヒクル(賦形剤)と呼ばれる物質を含有する。該担体は本来、有機または無機であってよい。

式 I の化合物を処方するために使用可能な医薬的に許容しうる担体としては例えば、水、ゼラチン、ラクトース、デンプン、鉱油、ココアバター、デキストース、スクロース、ソルビトール、マニトール、アカシアガム、アルギナート、セルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ポリオキシエチレン・モノラウリル硫酸塩および他の通常に使用する医薬担体が挙げられる。式 I の化合物および担体に加えて、該処方物は芳香剤、着色剤、糊料、ゲル化剤、乳化剤、湿潤剤、緩衝液、安定剤および保存剤（抗酸化剤など）などの少量の添加物を含有してもよい。

式 I の化合物を投与する服用量および服用計画は、服用形態、投与様式、処置または予防される条件、並びに処置する患者の細目により変わる。投与する薬用量は一定値ではないが、通常は有効量、または目的の薬学的および生理学的な効果に達するまで活性薬物が代謝により放出される際、服用処方形態から産出される薬学的に活性な遊離の形態のモル基準での当量である。したがって、至適な治療濃度は決まりきった実験を行なう時および場所で最も決定され得る。

多くの実施態様において、該薬物を局所的に投与することが好ましく、他の実施態様においては経口投与が好ましい投与手段である。本発明に従い、該化合物を局所的に用いる場合、非常に広範囲にわたる希釈状態において該化合物がよい活性を示すことが分かる。例えば、局所投与用の好ましい組成物では活性化化合物または化合物の濃度は 0.0005 wt / 体積から約 10 wt / 体積であるが、約 0.01 % から約 1 % がより好ましく、しかしながら約 0.05 % から約 0.5 % がより好ましく、約 0.1 % がさらに好ましい。全身投与用の薬用量は、活性化化合物または化合物を約 0.5 ~ 約 50 mg / kg / 日だけ投与するように設計することが好ましく、約 10 mg / kg がより好ましい。

上記式 I の化合物を局所投与する場合、軟膏 (unguent)、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤 (ointment)、散剤、着色組成物、液剤、懸濁剤、乳剤、ローション剤、噴霧剤、絆創膏、浸透パッドの形態で便宜上供給される。本発明に記載の化合物を、局所処置に適当な不活性無毒な、一般に液体または練り粉状の物質と混合するこ

とが可能である。該局所処方物の製造は、医薬処方物の分野（例えば、レミントン医薬化学(17, Mack Publishing Company, Easton, Pa)で例示される）で同様に記載されている。他の薬剤を、皮膚の乾燥の処置、光に対する保護の供給などの二次目的で該局所処方物に添加することが可能であり；他の薬剤を皮膚病の処置、感染の予防、刺激や炎症の軽減などの目的で添加することも可能である。

該活性化化合物をまた腸内投与することも可能である。例えば、経口投与の場合、適当な形態は例えば、錠剤、丸剤、糖剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、液剤、散剤および顆粒剤であり；投与の好ましい方法は通常丸剤の使用からなる。

米国特許番号4,876,381（ラングらによる1989年8月24日出願）は、レチノイド化合物の代わりにゲル剤、軟膏、散剤、クリーム剤などからなる処方物の実施例を提供する。前述の米国特許は、式Iの化合物を処方するために指針として使用可能であり、このものを引例として本明細書中にそっくりそのまま盛り込む。

本発明に記載の化合物をまた、静脈内、筋肉内灌流または注入用の液剤または懸濁剤の形態で注射投与することが可能である。投与の好ましい方法は、活性物質：およそ0.01mg～1mg/mlを含有する液剤または懸濁剤の使用からなる。

本発明は、虚血性損傷によって起こる潰瘍の損害の影響が理解できるほど大きな関心を寄せられているヒトに応用するのが最も有望である。しかしながら、動物においても該損傷を引き起こしそうな状況がまた起こっている。好ましい処置被験者は哺乳類であり、特にヒトが好ましい。

実験により、誘発される転写の活性化がアルファ、ベータおよびガンマレチノイン酸受容体によって媒介されるといったいくつかの系において、式Iの化合物がレチノイン酸の少なくともアンタゴニストであることが示されている。該化合物はまたある程度のアゴニスト活性を示す。

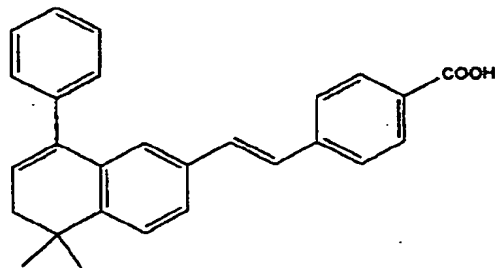
本発明はさらに以下の実施例を記載するが、これらに限定されるものではない。

実施例1. 虚血性損傷の予防

雄性ハートレーモルモット（体重：350～400グラム）を個別に収容し、最低限のダイエツト食料および随意に水を与えた。該モルモットを温度：摂氏1

9～21℃、昼／夜12時間周期および相対湿度50%のコントロールされた環境で収容した。

実験を始める前に25匹のモルモットを、4日間ジップワックスによる脱毛を行なった。該モルモットをランダムに各群中5匹のモルモットを有する5つの処置群に分けた。群1を、0.01%wt/volの4-[[*(E)*-(5,6-ジヒドロ-5,5-ジメチル-8-フェニル)-2-ナフタレニル]ビニル]安息香酸／エタノール(“0.01%B.A.”)で処置した。4-[[*(E)*-(5,6-ジヒドロ-5,5-ジメチル-8-フェニル)-2-ナフタレニル]ビニル]安息香酸(“B.A.”)は以下の構造：



を有している。

群2を0.1%B.A.／エタノールで処置した。群3を0.1%全トランスレチノイン酸／100%エタノール(“0.1%R.A.”)で処置した。群4は虚血性損傷を外科的に誘発する前後にエタノールで処置したコントロール群である。群5は虚血性損傷を外科的に誘発する前後に0.1%B.A.／エタノールで処置したコントロール群である。

処置溶液を含有したマイクロピペットを用いて皮膚の10cm²範囲を接触することで、各処置溶液(100マイクロリットル)を該処置群中のモルモットに適用した。次いで、該処置の部位をテガデルム商標透明フィルム包帯剤(Tegaderm brand transparent film dressing; Minnesota Mining and Manufacturing, St. Paul, MN)を用いてこう合した。該処置を1日当り1回で合計4連続日繰り返した。各処置溶液の第5の適用を、以下に記載の手術後、各群中のモルモットに行なった。以下の表1を参照。

表 1.

群の番号	処置溶液	処置前	虚血性の誘発	処置後
1	0.01% B. A.	1～4 日	5 日	なし
2	0.1% B. A.	1～4 日	5 日	なし
3	0.1% R. A.	1～4 日	5 日	なし
4	エタノール	1～4 日	5 日	虚血後、1、3、7 および10日
5	0.1% B. A.	1～4 日	5 日	虚血後、1、3、7 および10日

以下の通りに、虚血性潰瘍を該モルモットに誘発した。各モルモットにおける完全な背面領域を、防腐性のスクラブを用いて皮膚を洗浄し、続いて温水ですすぐことで手術用に準備した。100 g/kg のケタミン（登録商標：カタセット (Kataset)、プリストルーマイヤー・スクイブ、プリンストン、NJ）を腹腔内注入し、続いて5 mg/kg の濃度で0.6 ml のジラジン（登録商標：ロムプン (Rompun)、バイエル AG、レーベルクーゼン、ドイツ）を筋肉内注入することでモルモットに麻酔をかけた。該組合せにより、約45分間の手術用の麻酔が供され、その間に手術を行なった。

10番の小刀の刃を用いて、5 cm 肩甲骨を横に切開 (transcapular incision) した。殺菌した10 ml ゴムシリンジブランジャーを適応させるために狭いポケットが形成するまで、鈍的剥離を用いて該皮膚を注意深く削りとった。該ブランジャーを置いた下の組織への損害を最小化するため、および該脊椎骨部にだけ焦点をあてるように、周到な努力を払った。該ゴムブランジャーを肩甲骨と離れた脊椎骨部上に挿入した。該ゴムブランジャー上の皮膚5平方cmにまで血液が流れるのを防ぐために、歯科矯正用ゴムバンドタニケットを該ブランジャーの周りに置いた。外科的ステープルを用いて該切開線を閉じた (Ethicon, Somerville, NJ, a subsidiary of Johnson & Johnson Products)。

該ゴムブランジャーを手術後の6時間、該切開部に放置した。該6時間経過後、ケタミン・HCl の腹腔内注入を用いて、モルモットに再度麻酔をかけた。該切

開部を再度開き、該ゴムバンドをゆるめ、および該ゴムチップにつながった露出した縫合を引きぬくことで、該ゴムプランジャーを除去した。

該タニケットをゆるめ、続いて各処置溶液の第5の操作を群内の各モルモットの手術部位に適用した。次いで、弾性ゴムテープを用いて皮膚にしっかりとめたテガデルム商標包帯剤を用いて、該部位をこう合した。

群4および5におけるモルモットを、当該処置溶液を用いて手術後の1、3、7および10日にさらに処置した。

手術後の1、3、7および10日には、全モルモットを組織壊死に関して視覚的に調査し、続いて全部の厚みの(full thickness)損害、表在性の損害または生存可能な組織のパーセンテージを記録した。全部の厚みの損害を表皮および真皮の両方および筋肉まで拡張可能な真皮を含めて定義する。表在性の損害を表皮および真皮の一部を含めて定義する。生存可能な組織をピンク色の脱色可能な皮膚と定義する。研究全般にわたって、写真を撮った。次いで、該モルモットを安楽死させた。

10日目、表皮、真皮およびヒポテルミスを含む皮膚試料を組織学的評価のために、虚血性領域における隣接および反対位から採取した。次いで、該皮膚試料を10%ホルマリン緩衝液中に固定し、光顕微鏡評価を進めた。ヘマトキシリン-エオシンおよびマッソンの三色に染色した切片を組織学的評価用に製造し、該評価を各モルモットが受けた処置の種類の前知識を持たない者によって行なった。皮膚の組織学的評価は、正常な、ゆるやかな、中位のまたは指標変化としての等級である。表皮については細胞の空砲化、有糸分裂、炎症および壊死を評価する。真皮については血管新生、炎症および壊死を評価する。ヒポテルミスについては顆粒化組織、炎症、血管形成および血球の管外遊出の存在を評価する。コラーゲンマトリックスにおける変化または細胞形態学についてもまた記述する。

虚血性損傷および該処置に対する応答について、視覚的評価および組織的評価の範囲を見出した。処置群内の応答変化は特定の群だけの特異的なものではない。

皮膚損害の視覚的評価

群1：0.01%の4-[[（E）-（5,6-ジヒドロ-5,5-ジメチル-8-フェニル）-2-ナフタレニル]ビニル]安息香酸を用いて処置した動物。

3匹のモルモットを観察したが、他の2匹は麻酔下死んでいた。1匹は無傷の皮膚を有していたが、一方他の2匹は視覚可能な組織の領域が散在した全部の厚みの壊死を示した。

群2：0.1%の4-[[（E）-（5,6-ジヒドロ-5,5-ジメチル-8-フェニル）-2-ナフタレニル]ビニル]安息香酸を用いて処置した動物。本群におけるモルモットは他の群と比較すると、皮膚組織においてししをつけた整復（red uction）が分解していることを示した。

群3：0.1%全トランスのレチノイン酸を用いて処置した動物。全部の厚みの損害は予防され、7および10日目にはより表在性の損害を観察した。

群4：100%エタノールコントロールを用いて処理した動物（外科的に損傷を誘発する前後）。本群は最も拡大し、最も程度が高い全部の厚みの損害を有していた。

群5：外科的に手術して損傷を誘発する前後における、0.1%の4-[[（E）-（5,6-ジヒドロ-5,5-ジメチル-8-フェニル）-2-ナフタレニル]ビニル]安息香酸を用いて処置した動物。

皮膚を視覚評価したデータを表2および3中に要約する。表2は虚血性を誘発後の7日間に対するデータを編集したものであり、表3は虚血性を誘発後の10日間に対するデータを編集したものである。

表2 7日後の結果

処置した群	処置した溶液	%：全部の厚みの損害	%：表在性の損害	%：視覚可能な組織
1	0.01% B. A.	64%	0%	36%
2	0.1% B. A.	0%	20%	80%
3	0.01% R. A.	0%	100%	0%
4	エタノール	82%	16%	2%
5	0.1% B. A. (虚血前後)	20%	25%	55%

表3 10日後の結果

処置した群	処置した溶液	%：全部の厚みの損害	%：表在性の損害	%：視覚可能な組織
1	0.01% B. A.	64%	0%	36%
2	0.1% B. A.	0%	10%	90%
3	0.01% R. A.	0%	70%	30%
4	エタノール	80%	5%	15%
5	0.1% B. A. (虚血前後)	20%	20%	60%

虚血を誘発する前後にビヒクル中の薬物を投与した場合の、群5を用いた結果は、群2および群4間における結果の中間のものであり、創傷の治癒時のビヒクル、エタノールにおける公知の有害な影響と一致していた。

組織学的な調査結果

群1：0.01%の4-[[*(E)*-(5,6-ジヒドロ-5,5-ジメチル-8-フェニル)-2-ナフタレニル]ビニル]安息香酸を用いて処置した動物。3匹の処置したモルモット由来の皮膚反応を顕微鏡実験に供した。1匹のモルモットの皮膚は全く正常かつ無傷であった。他の2匹のモルモットにおいては深部にまで影響をうけた皮膚を示した。該表皮は著しく腐食しており、ある領域、特に虚血性の位置においては表皮は失われていた。この位置では、毛包は放射(eradicate)されていた。大部分のマクロファージ、マスト細胞、組織球および宿存の好酸球からなる強力な炎症反応が、網状真皮およびヒポテルミスの低領域と同様に単に

腐食した角質層下での乳頭状真皮中に見られる。血球の塊状溢血については網状真皮中において見られ、また離散性出血が起こることがよくある。ひずみ、破裂しおよびヒアリン質化したコラーゲン線維はヒポテルミス近くの網状真皮中に大部分見られる。中程度の繊維芽はヒポテルミスに限られるように思われる。

群2：0.1%の4-[(E)-(5,6-ジヒドロ-5,5-ジメチル-8-フェニル)-2-ナフタレニル]ビニル]安息香酸を用いて処置した動物。4匹の動物

からの皮膚分泌物は組織学的評価に適している。1匹のモルモットは無傷でかつ炎症性細胞浸潤物によって緩やかに冒された正常な表皮および真皮を示した。他の3匹のモルモットは、角質層の腐食に関わらず、真皮およびヒポテルミス両方において穏やかな炎症反応を示した。該皮膚のコラーゲンはほとんど正常のようであった。該ヒポテルミスは温和な線維増殖症に対して非常に緩やかであることを示した。

群3：0.1%全トランスレチノイン酸を用いて処置した動物。該5匹のモルモットのうち4匹の皮膚は、真皮の乳頭状および網状領域の両方において温和な炎症反応に対し緩やかであることを示した。しかしながら、該コラーゲン線維は真皮の上部よりもそのより低い領域においてより多くの損害を示した。該ヒポテルミスは正常かつ無傷の筋肉繊維であることを示した。1匹のモルモットは該処置に対して特異に応答し、強力な炎症細胞浸潤物および特に好酸球の大部分により皮膚の全領域が冒されていることを示した。

群4：100%エタノールコントロールを用いて処置した動物（外科的に損傷を誘発する前後）。概して、該群は皮膚内に最も深部まで変化していることを示した。表皮、真皮およびヒポテルミスにおいては激しい炎症反応が優先していた。炎症性細胞浸潤は好中球、マクロファージおよび大部分の好酸球を含んでいた。本過度の炎症性反応の結果として、真皮中のコラーゲン線維は破壊され、ヒアリン質化していると思われる。出血部は該ヒポテルミスの低部で特によく起こる。

群5：0.1%の4-[(E)-(5,6-ジヒドロ-5,5-ジメチル-8-フェニル)-2-ナフタレニル]ビニル]安息香酸を用いて処置した動物（外科的に損

傷を誘発する前後)。本群におけるモルモットは該処置に対して様々な応答を示した。5匹のモルモットのうち2匹はあまり大きくない反応を示したが、一方他のものは中程度から激しい変化を示した。1匹のモルモットは皮膚の全領域にわたり激しい炎症反応を示した。マクロファージ、好中球および大部分の好酸球は炎症性細胞浸潤の主要な要素である。コラーゲン繊維のほとんどが改変し、ヒアリン質化し、いくつかは既に消失していた。ヒポデルミスの筋肉繊維は劇的に影響をうけ創傷しているようであり、また多くは仙骨化していた。

結局、該試験結果は、外来的に損傷を誘発する前に、モルモットを0.1%の

4-[[(E) - (5, 6-ジヒドロ-5, 5-ジメチル-8-フェニル)-2-ナフタレニル]安息香酸で予め処置することにより、炎症の発生率および激しさ、コラーゲン繊維に対する損害および皮膚全体における壊死を軽減することができる。本処置した群におけるモルモットは他に処置した群に優先して虚血性位の治癒が促進および改善されることを示した。

好ましい実施態様を強調して本発明を記載してきたが、好ましい装置および方法の改良を用いること、および他に本発明中で特に記載していない場合でも本発明を実行可能であると意図するものであることは該分野の当業者にとって明白である。したがって、本発明は続く請求の範囲に記載する通り、本発明の精神および該範囲においてあらゆる改変を包含するものである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. -
PCT/US98/03038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) :A61K 31/215, 31/193, 31/19

US CL :Please See Extra Sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : Please See Extra Sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	US 5,648,385 A (STARRETT et al.) 15 July 1997, column 3, lines 15-57.	1-21
X	EP 661,259 A (BRISTOL-MEYERS SQIBB COMPANY) 05 July 1995, pages 4-5.	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier document published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underscore the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 APRIL 1998

Date of mailing of the international search report

06 MAY 1998

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

MATTHEW V. GRUMBLING

Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US98/03038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:
US CL :

514/513, 561, 562, 563, 569, 825, 159, 329, 530, 532, 533, 534, 535, 545, 557

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched
Classification System: U.S.

514/513, 561, 562, 563, 569, 825, 159, 329, 530, 532, 533, 534, 535, 545, 557

フロントページの続き

(72)発明者 トランボッシュ, ケネス
アメリカ合衆国14213ニューヨーク州 イ
ースト・アムハースト、ウォールナット・
クリーク・ドライブ6291番